

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as First Class Mail on 3/26/04 in an envelope addressed to: Mail Stop Missing Parts, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.



Sig: Marjorie Scariati
Marjorie Scariati

IN THE UNITED STATES PATENT & TRADEMARK OFFICE

APPLICANT(S): Erich Eigenbrodt et al.

SERIAL NO.: 10/618,578

FILING DATE: 07/11/2003

TITLE: COMPOUNDS FOR THE MODULATION OF THE GLYKOLYSIS-
ENZYME-AND/OR OF THE TRANSAMINASE COMPLEX

ART UNIT: Unassigned

EXAMINER: Unassigned

DOCKET: SCHE/US/0302

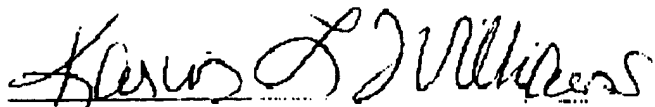
Mail Stop Missing Parts
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

LETTER REGARDING SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT

The above referenced application claims priority to German Applications

DE 102 44 080.8, filed September 6, 2002, DE 102 42 445.4, filed September 11, 2002, and
DE 102 44 299.1, filed September 23, 2002. Applicant submits herewith one certified copy
of each the above (3) priority applications.

Respectfully submitted,



Karin L. Williams Reg. No. 36,721

Mayer Fortkort & Williams, PC

251 North Avenue West, 2nd Floor

Westfield, NJ 07090

Date:

3/26/04

Tel: (908) 518-7700

Fax: (908) 518-7795

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

 Aktenzeichen:

102 44 080.8

Anmeldetag:

06. September 2002

Anmelder/Inhaber:

ScheBo Biotech AG, Giessen/DE

Bezeichnung:

Verbindungen zur Modulation des Glykolyse-Enzym-
und/oder Transaminase-Komplexes

IPC:

C 07 C 239/22

 Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Juli 2003

Deutsches Patent- und Markenamt

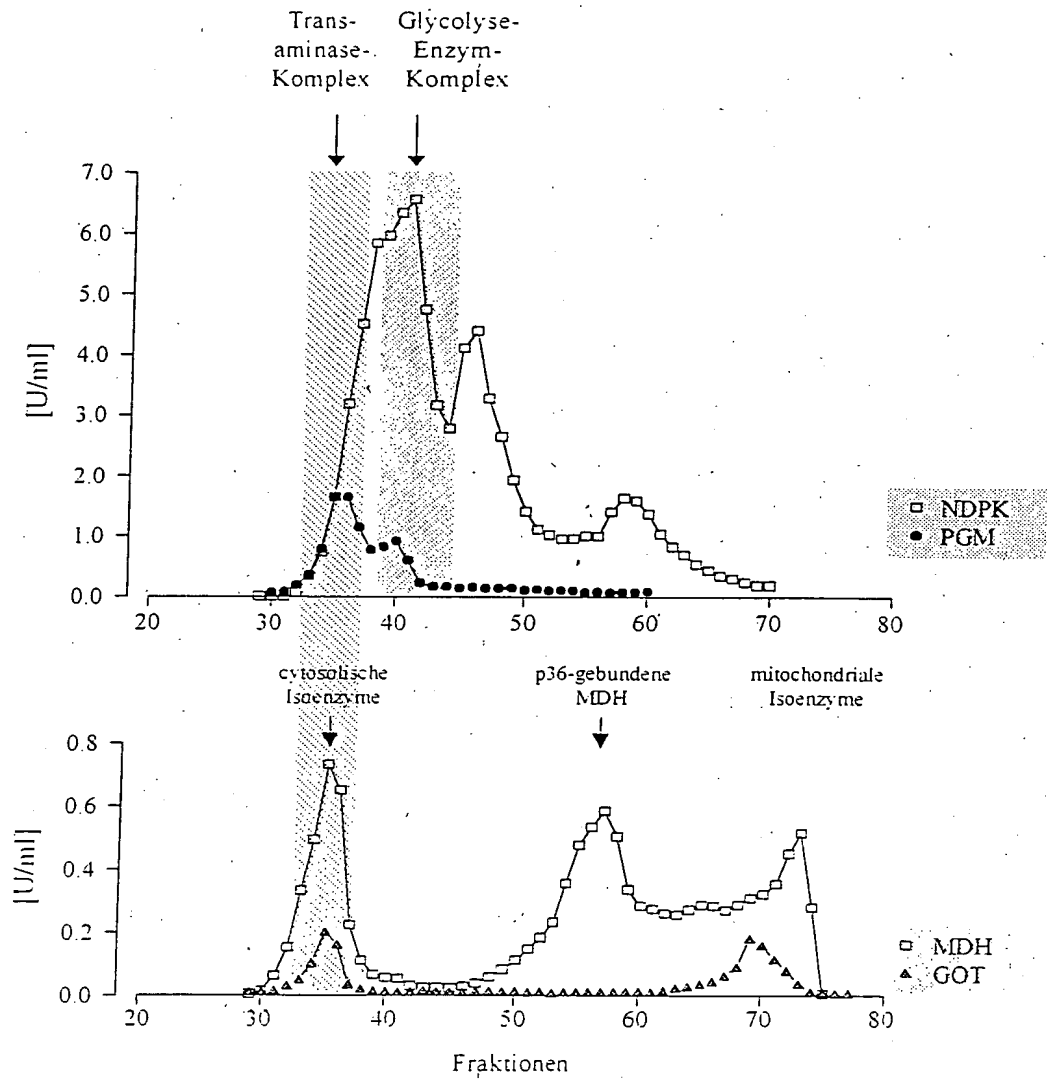
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

5 Komplexes, pharmazeutische Zusammensetzungen enthal-
tend solche Verbindungen sowie Verwendungen von sol-
chen Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen
Zusammensetzungen zur Behandlung verschiedener
Krankheiten.

30

FIGUR 1



8 08 09 93

Replikator
Darf nicht geändert werden

1

Verbindungen zur Modulation des Glykolyse-Enzym-
und/oder Transaminase-Komplexes.

5 Gebiet der Erfindung.

Die Erfindung betrifft Verbindungen zur Modulation des
Glykolyse-Enzym- und/oder Transaminase-Komplexes und
folglich insbesondere Wachstumshehmung von Zellen und/oder
10 Bakterien, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend
solche Verbindungen sowie Verwendungen von solchen
Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen
Zusammensetzungen zur Behandlung verschiedener
Krankheiten.

15

Hintergrund der Erfindung.

Krebs ist heutzutage eine der häufigsten Todesursachen und
20 die Zahl der Krebsfälle in den industrialisierten Ländern
nimmt ständig zu. Das beruht vor allem darauf, daß maligne
Tumoren eine Erkrankung des höheren Lebensalters sind und
dank der erfolgreichen Bekämpfung von Infektionskrank-
heiten jetzt mehr Menschen dieses Alter erreichen. Trotz
25 aller Fortschritte auf diagnostischem und therapeutischem
Gebiet liegen die Heilungsaussichten für die am häufigsten
auftretenden inneren Krebsformen selten über 20%. Eine
Krebsgeschwulst kann derzeit vernichtet oder in ihrem
Wachstum gehemmt werden. Eine Rückbildung einer Tumorzelle
30 in eine normale Zelle lässt sich noch nicht erreichen. Die
wichtigsten therapeutischen Maßnahmen, die Operation und
die Bestrahlung, entfernen Krebszellen aus dem Organismus.
Auch die derzeit gebräuchlichen Chemotherapeutika des

Krebses, die Zytostatika, führen nur zu einer Zerstörung oder Schädigung von Tumorzellen. Die Wirkung ist in den meisten Fällen so wenig spezifisch, daß gleichzeitig schwere Schäden an gesunden Zellen auftreten.

5

Im allgemeinen weisen Tumorzellen einen von gesunden Zellen abweichenden Metabolismus, insbesondere Glycolyse, auf. So ist eine Änderung des in die Glycolyse involvierten Isoenzym Systems und eine Änderung in dem
10 Transport von NADH für Tumorzellen typisch. U.a. ist die Aktivität der Enzyme der Glycolyse erhöht. Dies erlaubt auch hohe Umsätze unter den bei Tumorzellen typischen aeroben Bedingungen. Im Detail wird hierzu auf E. Eigenbrodt et al., Biochemical an Molecular Aspects of
15 Selected Cancers, Vol. 2, S. 311 ff., 1994, verwiesen.

Auch verschiedene andere, folgend genannte Krankheiten gehen entweder mit einer (übermäßigen) Verstoffwechselung über den Glykolyse-Enzymkomplex einher und lassen sich
20 durch dessen Reduktion bzw. Hemmung behandeln.

Stand der Technik.

25 Aus der Literaturstelle E. Eigenbrodt et al., Biochemical an Molecular Aspects of Selected Cancers, Vol. 2, S. 311 ff., 1994, ist es bekannt, zur Hemmung der Glycolyse Glucoseanaloge einzusetzen. Andere hieraus bekannte Ansätze sind der Einsatz von Inhibitoren glycolytischer
30 Isoenzyme, beispielsweise durch geeignete Komplexbildung oder Inhibierung von Komplexbildungen. Im Ergebnis werden Tumorzellen gleichsam ausgehungert. Problematisch bei den vorstehenden Verbindungen ist, daß viele davon

wobei R1 = -CN, -COO⁺, -COS⁺, -COOH, -COSH, -COOR1.1, -COSR1.1, wobei R1.1 = -H, C1-10 Alkyl, C1-10 Aralkyl bzw. Aryl, wobei R2 = -H, -OR1.1, -Hal (-F -Cl, -Br, -J), -NR2.1R2.2, -Am, -O-Am, -S-Am, wobei R3 = -H, -OR1.1, -Hal (-F -Cl, -Br, -J), -NR2.1R2.2, -Am, -O-Am, -S-Am, wobei R2.1 = -H, C1-10 Alkyl, C1-10 Aralkyl bzw. Aryl, wobei R2.2 = -H, C1-10 Alkyl, C1-10 Aralkyl bzw. Aryl, wobei R2.1 und R2.2 gleich oder verschieden sein können, wobei n und m gleich oder verschieden und 0 bis 10 sein können, wobei o und p gleich oder verschieden und 0 bis 3 sein können, wobei o > 0 ist, wenn n und m = 0 sind, wobei R2 und R3 für C_n und C_m gleich oder verschieden sein können, wobei R2 für jedes C_x=1...n gleich oder verschieden sein kann, wobei R3 für jedes C_y=1...m gleich oder verschieden sein kann, wobei -Am einen Aminosäurenrest darstellt, wobei q und r = 0 oder 1 sowie gleich oder verschieden sind, wobei -O_r- und/oder -O_q- auch durch -S_r- bzw. -S_q- ersetzt sein kann, wobei -NR2.1R2.2 ersetzt sein kann durch lineares oder verzweigtes -C1-C20 Alkyl, oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung.

Ein Aminosäurenrest ist in einer Aminosäure wie folgt definiert: NH₂-CHAm-COOH. In Frage kommen insbesondere Aminosäurenreste der proteinogenen Aminosäuren, speziell der essentiellen Aminosäuren. Soweit eine erfindungsgemäße Verbindung optische Aktivität aufweist (beispielsweise gemäß Ausführungsformen des Anspruches 3), sind die verschiedenen Varianten, wie L- und D-Form mit umfaßt. Entsprechendes gilt im Falle (mehrerer) chiraler Zentren.

30

Besonders geeignet sind erfindungsgemäße Verbindungen, wobei R2 zumindest einfach als -Am vorliegt, wobei -Am vorzugsweise einen Aminosäurenrest einer essentiellen

Aminosäure darstellt, wobei insbesondere $q = 0$ und $r = 1$ oder $q = 1$ und $r = 0$ oder $q = 1$ und $r = 1$, $m = 1$, $R_3 = -H$, $n = o = p = 0$, $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist.

- 5 Desweiteren sind verschiedene konkrete Gruppen bevorzugt, nämlich: i) wobei $n = o = p = 0$ ist, wobei $m = 0$ bis 4 ist, wobei $R_2 = R_3 = -H$ ist, wobei $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist, ii) wobei $m = p = 0$ ist, wobei $o = 1$ ist, wobei $n = 0$ bis 4 ist, wobei $R_2 = H$ ist, wobei
- 10 $R_3 = -H$ oder $-Hal$ im Falle von $C_x = 1$ ist, wobei $R_3 = -H$ ist für alle $C_x = n > 1$, wobei $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist, iii) wobei $m = 1$ bis 4 ist, wobei $n = o = p = 0$ ist, wobei $R_2 = H$ ist, wobei $R_3 = -H$ oder $-Hal$ im Falle von $C_y = 1$ ist, wobei $R_3 = -H$ ist für alle $C_y = m > 1$,
- 15 wobei $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist, iv), wobei $o = p = 1$ ist, wobei $m = 0$ ist, wobei $n = 0$ bis 4 ist, wobei $R_2 = R_3 = -H$ ist, wobei $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist, v), wobei $n = p = 0$ ist, wobei $o = 1$ ist, wobei $m = 0$ bis 4 ist, wobei $R_2 = R_3 = -H$ ist,
- 20 wobei $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist, oder vi) wobei $m = p = 0$ ist, wobei $o = 1$ ist, wobei $n = 1$ bis 4 ist, wobei $R_2 = R_3 = -H$ ist, wobei $R_{2.1} = R_{2.2} = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

25 Generell kann ein R_2 durch $-Am$ ersetzt sein.

Beispiele für Verbindungen, in denen $-NR_{2.1}R_{2.2}$ ersetzt ist durch $-C_1-C_{20}$ Alkyl sind: $CH_3-O-(CH_2)_m-R_1$,
 $CH_3-O-CO-(CH_2)_m-R_1$, $CR_5R_6R_7-O-(CH_2)_m-R_1$,
 30 $CR_5R_6R_7-O-CO-(CH_2)_m-R_1$, wobei R_5 , R_6 und R_7 $-C_1-C_{10}$ Alkyl, linear oder verzweigt, nicht substituiert oder substituiert, sein kann. $(CH_2)_m$ kann selbstverständlich auch (CR_2R_3) sein. $-O-$ bzw. $=O$ kann durch $-S-$ bzw. $=S$ ersetzt

sein. R1 ist wie vorstehend angegeben. CR5R6R7 kann insbesondere t-Butyl sein.

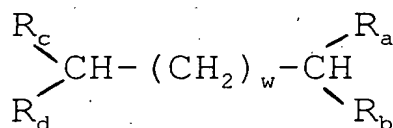
Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind:

- 5 NH₂-O-(CH₂)_m-R1, NH₂-O-(CH₂)_n-CO-R1, NH₂-O-CHHal-(CO)_o-R1,
 NH₂-O-CHHal-CH₂-(CO)_o-R1, NH₂-O-CHHal-(CH₂)₂-(CO)_o-R1,
 NH₂-O-CHHal-(CH₂)₃-(CO)_o-R1, NH₂-O-CHHal-(CH₂)₄-(CO)_o-R1,
 NH₂-O-CO-(CH₂)_n-CO-R1, NH₂-O-CO-(CH₂)_n-R1, NH₂-O-(CH₂)_n-CO-R1,
 NH₂-O-CO-(CH₂)_n-CHNH₂-R1, NH₂-O-(CH₂)_n-CHNH₂-R1, mit R1 = -CN
 10 oder -COOH, m bzw. n = 0-4, o = 0 oder 1, wobei -O- durch
 S ersetzt sein kann.

Eine andere erfindungsgemäße Formel ist Formel II

15

II.

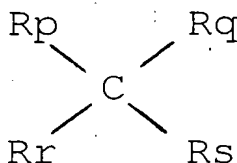


- wobei R_a = -CN, R_b = -H, =O, -OH, -NH₂, R_c = -NH₂, -O-NH₂,
 20 -O-(C1-10)Alkyl, R_d = -H, -Hal, =O, -OH, wobei im Falle von
 =O das H eines CH entfällt, wobei w = 0-10, z.B. 1 bis 4.

Eine weitere erfindungsgemäße Formel ist Formel III

25

III



30

wobei R_p = -R1, -O-R1, -O-(CR2R3)_x-R1, -(CR2R3)_x-O-R1, R_q =
 -NR2.1R2.2, -O-NR2.1R2.2, -O-(CR2R3)_x-NR2.1R2.2,
 -(CR2R3)_x-O-NR2.1R2.2, R_r = -Am, -O-Am, -O-(CR2R3)_x-Am,

$-(CR_2R_3)_x-O-Am$, $R_s = -H$, $-C_1-C_{10}$ Alkyl, Aryl oder Araklyl,
 $-C_1-C_{10}$ Hydroxyalkyl, Aryl oder Aralkyl; oder ein Ether
 eines solchen Hydroxyrestes, wobei $-O-$ ersetzt sein kann
 durch $-S-$ und $x = 1$ bis 10 , insbesondere 1 bis 4 . R_1 ist
 5 wie vorstehend angegeben, insbesondere $-CN$ oder $-COOH$.
 Beispiele solcher Verbindungen sind: $NH_2-O-CHAm-R_1$,
 $NH_2-CHAm-O-R_1$, $NH_2-O-CHAm-O-R_1$, NH_2-CHR_1-O-Am ,
 $Am-O-CHNH_2-O-R_1$, $NH_2-O-(Am-O-CH-O-R_1)$. Auf einer Seite
 eines $-O-$ oder mehrerer $-O-$ oder auf beiden Seiten eines
 10 $-O-$ oder mehrerer $-O-$ kann unmittelbar $-(CH_2)_x-$ zwisch-
 eingeschaltet sein.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß neben den
 klassischen Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes melli-
 15 tus, Adipositas auch andere Erkrankungen, wie Krebs, Auto-
 immunerkrankungen und Rheuma durch Stoffwechselent-
 gleisungen verursacht werden. Dies erklärt den starken
 Einfluss der Ernährung auf diese Erkrankungen. Ein direk-
 ter messbarer biochemischer Parameter für diese Stoffwech-
 20 selentgleisungen ist der Anstieg der Pyruvatkinase Typ M2
 (M2-PK), die im Blut von Patienten aller vorstehend und
 folgend genannter Erkrankungen ansteigt. In Abhängigkeit
 von der jeweiligen Erkrankung kommt die im Blut der Pa-
 tienten nachweisbare M2-PK aus unterschiedlichen Zellen:
 25 bei Krebs aus Tumorzellen, bei Sepsis aus Immunzellen, bei
 Rheuma aus Immun- und/oder Sinovialzellen. In gesunden
 Zellen findet sich die tetramere Form der M2-PK in einem
 hoch geordneten cytosolischen Komplex, dem Glykolyse-
 Enzym-Komplex. Durch die Überaktivierung von Oncoproteinen
 30 kommt es zur Auswanderung der M2-PK aus dem Komplex und zu
 den typischen Veränderungen im Tumor-Stoffwechsel.
 Gleichzeitig verlässt die Phosphoglyceromutase (PGM) den
 Komplex und wandert in einen anderen Enzym-Komplex, in dem

cytosolische Transaminasen assoziiert sind (siehe Beispiel 2). Dieser Komplex wird daher als Transaminase-Komplex bezeichnet. Das Substrat der PGM, Glycerat-3-P, ist die Vorstufe für die Synthese der Aminosäuren Serin und Glycin. Beide Aminosäuren sind essentiell für die DNA- und Phospholipid-Synthese. Durch das Einwandern der PGM in den Transaminase-Komplex wird die Synthese von Serin aus Glutamat und damit die Glutaminolyse aktiviert. Die gleichen Veränderungen finden in Immunzellen statt, wenn das Immunsystem entgleist, wie beispielsweise bei Rheuma, Sepsis oder Polytrauma. Die Integration des Stoffwechsels von verschiedenen Zellen in multizellulären Organismen erfolgt durch Organ-spezifische Assoziation der Enzyme im Cytosol: im Muskel z.B. durch Assoziation mit Kontraktionsproteinen. Aus diesem Grund sind die verschiedenen Organe mit jeweils spezifischen Isoenzymen ausgestattet. Die Auflösung dieser Ordnung führt zwangsläufig zu Erkrankungen. Unizelluläre Organismen, wie Bakterien oder Hefen, die auf ausreichendes Nahrungsangebot mit ungezügelter Proliferation reagieren, besitzen keine komplexe Organisation des Cytosols. Folglich hemmen Substanzen, die den entgleisten Stoffwechsel von multizellulären Organismen hemmen, auch die Proliferation von solchen unizellulären Organismen.

25

Die Erfindung lehrt weiterhin die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer oder mehrerer Erkrankungen aus der Gruppe bestehend aus "Krebs, chronische Entzündungen, Asthma, Arthritis, Osteoarthritis, chronische Polyarthrit, rheumatische Arthritis, Inflammatory bowel disease, degenerative Gelenkerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit

Knorpelabbau, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Typ I Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunthrombozytopenie, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Uveitis, Psoriasis, 5 Kollagenosen, Goodpasture-Syndrom, Erkrankungen mit gestörter Leukozyten-Adhäsion, Cachexie, Erkrankungen durch erhöhte TNFalpha Konzentration, Diabetes, Adipositas, bakterielle Infektionen, insbesondere mit resistenten Bakterien". Der Begriff der Behandlung umfaßt auch die 10 Prophylaxe.

Die Erfindung lehrt des weiteren eine pharmazeutische Zusammensetzung, wobei eine erfindungsgemäße Verbindung mit einem oder mehreren physiologisch verträglichen 15 Hilfstoffen und/oder Trägerstoffen gemischt und galenisch zur lokalen oder systemischen Gabe, insbesondere oral, parenteral, zur Infusion bzw. Infundierung in ein Zielorgan, zur Injektion (z.B. i.v., i.m., intrakapsulär oder intralumbal), zur Applikation in Zahntaschen (Raum 20 zwischen Zahnwurzel und Zahnfleisch) hergerichtet ist.

Die Erfindung lehrt schließlich die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur in vitro Hemmung des Glykolyse-Enzymkomplexes, insbesondere von Pyruvatkinase, 25 Asparaginase, Serindehydratasen, Transaminasen, Desaminasen, und/oder Glutaminasen. Blockiert werden insbesondere die Transaminierung, die oxidative Desaminierung, die hydrolytische Desaminierung, die eliminierende Desaminierung und die reduktive Desaminierung.

30

Es versteht sich, daß ggf. für Verbindungen nach Formel I verschiedenen Stereoisomere existieren können, welche alle Gegenstand der Erfindung sind. Der Begriff

Alkyl umfaßt lineare und verzweigte Alkygruppen sowie Cycloalkyl, ggf. auch Cycloalkylgruppen mit linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten. Der Begriff Aryl umfaßt auch Aralkylgruppen, wobei Alkylsubstituenten 5 Alkyl oder Cycloalkyl sein können.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß erfindungsgemäße Verbindungen in der Lage sind, die vorstehend genannten Mitglieder der Glykolyse-Enzymkomplexes kom-
10 petitiv zu hemmen. So kann die Proliferation von Krebszellen in therapeutisch relevanten Konzentrationen gehemmt werden. Dabei ist in dem in Frage kommenden Dosisbereich keine zytotoxische Wirkung zu erwarten. Aufgrund ihrer pharmakologischen
15 Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch hervorragend zur Behandlung und Prophylaxe der weiteren, vorstehend aufgezählten Erkrankungen. Im Zusammenhang mit den Indikationen zur Entzündungshemmung bzw. antirheumatische Wirkung ist
20 von besonderer Relevanz, daß es sich bei den erfindungsgemäßen Substanzen um nicht-steroidale Substanzen handelt.

Die Hemmung des Glykolyse-Enzym- und des Transaminase-
25 Komplexes umfaßt insbesondere die Hemmung der Verstoffwechselung und des Energiegewinns aus Serin, Glutamin, Ornithin, Prolin und Arginin oder aus anderen Aminosäuren dieser oder anderer Familien, aber auch die Synthese solcher zur Energieerzeugung genutz-
30 ten Aminosäuren; wichtigen Energiequellen beispielsweise in Tumorzellen, aber auch in Bakterien und Hefen. Die Zellen bzw. Bakterien oder Hefen werden gleichsam ausgehungert. Im Einzelnen blockieren

erfindungsgemäße Substanzen beispielsweise die folgenden Reaktionen: i) Threonin zu Glycin, ii) Threonin zu α -Amino- β -ketobutyrat, iii) α -Amino- β -ketobutyrat zu Glycin, iv) Serin-Pyridoxalphosphat (PLP) Schiff'sche Base zu Aminoacrylat, insbesondere die Folsäure-abhängige Serinhydroxymethyltransferase, v) Aminoacrylat zu Pyruvat (durch Verschiebung des Gleichgewichts der natürlichen Hydrolyse der PLP Schiff'schen Base hin zur Schiff'schen Base), vi) Transaminierung mit-
10 tels PLP zur Synthese einer Aminosäure aus einer Oxosäure, insbesondere der verzweigt-kettigen Transaminase, die α -Ketoglutarat, Oxalacetat, 3-Hydroxypyruvat und Glyoxalat Transaminase, die Glutamat Dehydrogenase. Insbesondere wird mit erfindungs-
15 gemäßen Substanzen die Bildung von Pyruvat aus Aminosäuren gehemmt. Wichtig ist die Freisetzung von $\text{NH}_2\text{-OH}$ oder $\text{CH}_3\text{-OH}$ (-H an C oder N ggf. ersetzt durch andere Reste, beispielsweise Alkyl) durch Glutaminase, Arginase, Asparaginase oder Serinhydroxymethyltrans-
20 ferase. Dies führt zu einer erhöhten Spezifität, da ein Charakteristikum von Tumorzellen eine hohe Glutaminase und Serinhydroxymethyltransferase Aktivität ist. $\text{NH}_2\text{-OH}$ (Hydroxylamin) beispielsweise kann von den hohen Pyruvatkinase Aktivitäten anstelle des -OH des
25 Phosphates (z.B. des ADP) phosphoryliert werden. Dies führt zur Entkoppelung der Pyruvatkinase-Reaktion in Tumorzellen.

Im Rahmen der Erfindung sind diverse weitere Aus-
30 führungsformen möglich. So kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung mehrere verschiedene, unter die vorstehenden Definitionen fallende Verbindungen enthalten. Weiterhin kann eine

erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung
zusätzlich einen von der Verbindung der Formel I ver-
schiedenem Wirkstoff enthalten. Dann handelt es sich
um ein Kombinationspräparat. Dabei können die ver-
5 schiedenen eingesetzten Wirkstoffe in einer einzigen
Darreichungsform präpariert sein, i.e. die Wirkstoffe
sind in der Darreichungsform gemischt. Es ist aber
auch möglich, die verschiedenen Wirkstoffe in räumlich
getrennten Darreichungsformen gleicher oder ver-
10 schiedener Art herzurichten.

Als Gegenionen für ionische Verbindungen nach Formel I
kommen Na^+ , K^+ , Li^+ , Cyclohexylammonium, oder basische
Aminosäuren (z.B. Lysin, Arginin, Ornithin, Glutamin) in
15 Frage.

Die mit erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellten
Arzneimittel können oral, intramuskulär, periartikulär,
intraartikulär, intravenös, intraperitoneal, subkutan oder
20 rektal verabreicht werden.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung von
Arzneimitteln, die dadurch gekennzeichnet sind, dass man
mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem
25 pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen
Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-,
Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete
Darreichungsform bringt.

30 Geeignete feste oder flüssige galenische
Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver,
Dragees, Tabletten, (Mikro) Kapseln, Suppositorien,
Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder

injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden.

Als Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole, z.B. Glycerin, genannt.

15 Vorzugsweise werden die Arzneimittel in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine definierte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien kann diese Dosis 1 bis 1000 mg, bevorzugt 50 bis 300 mg, und bei Injektionslösungen in Ampullenform 0,3 bis 300 mg, vorzugsweise 10 bis 100 mg, betragen.

25 Für die Behandlung eines erwachsenen, 50 bis 100 kg schweren, beispielsweise 70 kg schweren, Patienten sind beispielsweise Tagesdosen von 20 bis 1000 mg Wirkstoff, vorzugsweise 100 bis 500 mg, indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer

Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von lediglich 5 Ausführungsformen darstellenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1: Quantifizierung der Wirksamkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung

10

Einsetzbare Novikoff-Hepatom-Zellen sind von der Tumorbank des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg, (Cancer Research 1951 , 17, 1010) erhältlich. Es werden je 100.000 Zellen pro 25cm²-Kultivierungsflasche ausgesät. Eine
15 erfindungsgemäße Substanz wird, gelöst in einem für den Einsatz in Zellkulturen geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Wasser, verd. Ethanol, Dimethylsulfoxid o.ä., in steigender Konzentration dem Kulturmedium zugesetzt, z.B. im Konzentrationsbereich von 80µM - 5000µM oder von 100µM
20 - 300 µM). Nach vier Kultivierungstagen wird die Zellzahl pro Flasche ausgezählt. Im Vergleich zu der Kontrollprobe (ohne Zugabe einer erfindungsgemäßen Verbindung oder mit ersatzweiser Zugabe einer Referenzverbindung) erkennt man das Maß und die Dosisabhängigkeit einer
25 Proliferationshemmung der eingesetzten Verbindung.

Beispiel 2: Auswanderung der PGM

In der Figur 1 ist eine isoelektrische Fokussierung eines
30 Tumorzellextraktes (MCF-7 Zellen) gezeigt. Man erkennt, daß PGM den Glykolyse-Enzym-Komplex verläßt und in einen mit den cytosolischen Transaminasen assoziierten Komplex, dem Transaminase-Komplex, wandert. Der Transaminase-

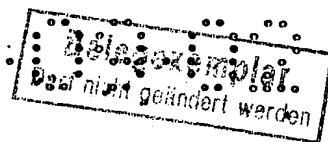
Komplex ist wie folgt zusammengesetzt: cytosolische
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), c-Malat-Dehydro-
genase (MDH), Phosphoglyceromutase (PGM). Nicht gezeigt
sind: c-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), c-Glutamat-
5 Hydroxypyruvat-Transaminase, c-Alanin-Hydroxypyruvat-
Transaminase, c-Serin-Hydroxymethyl-Transferase und
c-Glutamat-Dehydrogenase (GIDH). Die PGM und die
Nukleotid-Diphosphatkinase (NDPK) können sowohl im
Transaminase- als auch im Glycolyse-Enzym-Komplex
10 assoziiert sein.

15

20

25

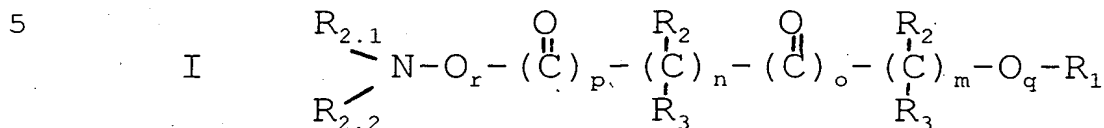
30



2

Patentansprüche:

1. Verbindung gemäß Formel I



- 10 wobei R1 = -CN, -COO+, -COS+, -COOH, -COSH, -COOR1.1, -COSR1.1,
wobei R1.1 = -H, C1-10 Alkyl, C1-10 Aralkyl bzw. Aryl,
wobei R2 = -H, -OR1.1, -Hal (-F -Cl, -Br, -J),
-NR2.1R2.2, -Am, -O-Am, -S-Am,
15 wobei R3 = -H, -OR1.1, -Hal (-F -Cl, -Br, -J),
-NR2.1R2.2, -Am, -O-Am, -S-Am,
wobei R2.1 = -H, C1-10 Alkyl, C1-10 Aralkyl bzw. Aryl,
wobei R2.2 = -H, C1-10 Alkyl, C1-10 Aralkyl bzw. Aryl,
wobei R2.1 und R2.2 gleich oder verschieden sein können,
20 wobei n und m gleich oder verschieden und 0 bis 10 sein können,
wobei o und p gleich oder verschieden und 0 bis 3 sein können,
wobei o > 0 ist, wenn n und m = 0 sind,
25 wobei R2 und R3 für Cn und/oder Cm gleich oder verschieden sein können,
wobei R2 für jedes Cx=1...n gleich oder verschieden sein kann,
wobei R3 für jedes Cy=1...m gleich oder verschieden sein kann,
30 wobei -Am einen Aminosäurenrest darstellt,
wobei q und r = 0 oder 1 sowie gleich oder verschieden sind,

wobei $-O_r-$ und/oder $-O_q-$ auch durch $-S_r-$ bzw. $-S_q-$ ersetzt sein kann,
wobei $-NR2.1R2.2$ ersetzt sein kann durch lineares oder verzweigtes $-C1-C20$ Alkyl, Aralkyl oder Aryl,
5 oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei $R1 = -CN$ ist.

10

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $R2$ zumindest einfach als $-Am$ vorliegt, wobei $-Am$ vorzugsweise einen Aminosäurenrest einer essentiellen Aminosäure darstellt,
15 wobei insbesondere $q = 0$ und $r = 1$ oder $q = 1$ und $r = 0$ oder $q = 1$ und $r = 1$, $m = 1$, $R3 = -H$, $n = o = p = 0$, $R2.1 = R2.2 = -H$ ist.

20 4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $n = o = p = 0$ ist, wobei $m = 0$ bis 4 ist, wobei $R2 = R3 = -H$ ist, wobei $R2.1 = R2.2 = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

25 5. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $m = p = 0$ ist, wobei $o = 1$ ist, wobei $n = 0$ bis 4 ist, wobei $R2 = H$ ist, wobei $R3 = -H$ oder $-Hal$ im Falle von $Cx=1$ ist, wobei $R3 = -H$ ist für alle $Cx=n>1$, wobei $R2.1 = R2.2 = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

30

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $m = 1$ bis 4 ist, wobei $n = o = p = 0$ ist, wobei $R2 = H$ ist, wobei

R3 = -H oder -Hal im Falle von $Cy=1$ ist, wobei R3 = -H ist für alle $Cy=m>1$, wobei $R2.1 = R2.2 = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

5

7. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $o = p = 1$ ist, wobei $m = 0$ ist, wobei $n = 0$ bis 4 ist, wobei $R2 = R3 = -H$ ist, wobei $R2.1 = R2.2 = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

10

8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $n = p = 0$ ist, wobei $o = 1$ ist, wobei $m = 0$ bis 4 ist, wobei $R2 = R3 = -H$ ist, wobei $R2.1 = R2.2 = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

15

9. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei $m = p = 0$ ist, wobei $o = 1$ ist, wobei $n = 1$ bis 4 ist, wobei $R2 = R3 = -H$ ist, wobei $R2.1 = R2.2 = -H$ ist, wobei $q = 0$ und $r = 1$ ist.

20

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, wobei ein R2 durch -Am ersetzt ist.

25

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer oder mehrerer Erkrankungen aus der Gruppe bestehend aus "Krebs, chronische Entzündungen, Asthma, Arthritis, Osteoarthritis, chronische Polyarthrititis, rheumatische

30

Arthritis, Inflammatory bowel disease, degenerative Gelenkserkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Knorpelabbau, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Typ I Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis, 5 Autoimmunthrombozytopenie, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Uveitis, Psoriasis, Kollagenosen, Goodpasture-Syndrom, Erkrankungen mit gestörter Leukozyten-Adhäsion, Cachexie, Erkrankungen durch 10 erhöhte TNFalpha Konzentration, Diabetes, Adipositas, bakterielle Infektionen, insbesondere mit resistenten Bakterien".

15 12. Pharmzeutische Zusammensetzung, wobei eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 mit einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfstoffen und/oder Trägerstoffen gemischt und galenisch zur lokalen, insbesondere oralen, oder systemischen, insbesondere i.v., Gabe hergerichtet ist. 20

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur in vitro Hemmung von Pyruvatkinase, Asparaginase, Serindehydratasen, Transaminasen, Desaminasen, und/oder Glutaminasen. 25